

УДК 618.19-006.55:612.017.1]-076

С. А. ЛЯЛИКОВ<sup>1</sup>, И. А. КУРСТАК<sup>1</sup>, О. Е. КУЗНЕЦОВ<sup>2</sup>, В. В. ЦИТКО<sup>2</sup>, А. В. ШУЛЬГА<sup>1</sup>

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА  
И ФАКТОРОВ ВНУТРИОПУХОЛЕВОГО ИММУННОГО ОТВЕТА  
ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь,

<sup>2</sup>Гродненская областная клиническая больница, Беларусь

(Поступила в редакцию 09.12.2013)

**Введение.** Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости в России, странах Европы и Америки и является основной причиной смерти женщин репродуктивного возраста во всем мире [1]. В Беларуси в 2011 г. выявлено 44 109 пациентов с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования. Среди женского населения республики наиболее часто регистрируется РМЖ. На конец 2012 г., по данным Республиканского канцер-регистра, в онкологических учреждениях республики состояло на учете 35 339 человек с РМЖ, из них 191 мужчина, остальные – женщины. Показатель 5-летней выживаемости пациентов с РМЖ без учета стадии онкологического процесса в Беларуси составляет 67,4 % [2]. Высокие показатели смертности связаны в первую очередь с поздней диагностикой данной онкопатологии.

Большую роль в развитии РМЖ играют факторы внешней среды, ионизирующая радиация, естественные пищевые загрязнители и особенности функционирования репродуктивной системы женщины [3–5]. Несмотря на многочисленные и детальные исследования по изучению факторов, способствующих развитию РМЖ, вопросы его патогенеза и терапии до сих пор недостаточно изучены [6, 7].

Иммунные нарушения при злокачественных новообразованиях молочной железы отмечаются многими авторами, проводившими исследования в данной области [8–10]. Главную роль в противоопухолевом иммунитете играет клеточный иммунный ответ, ключевыми участниками которого являются CD8<sup>+</sup>-цитотоксические Т-лимфоциты и NK-клетки, которые оказывают прямое (индуцируя апоптоз или выделяя перфорин и гранзим В) или непрямо (секретируя цитокины) цитотоксическое действие на клетки-мишени [11, 12]. По результатам проведенных исследований группой авторов установлена связь Т-клеточной инфильтрации опухоли при РМЖ с регионарным метастазированием, увеличение количества интратуморальных Т-киллеров – с благоприятным прогнозом у пациенток, преимущественно без регионарного метастазирования [13]. Российскими авторами отмечено, что при выраженной лимфоидной инфильтрации опухолевой ткани эффективность лечения пациентов с РМЖ выше [14].

Описана связь эспрессии супрессора опухолевого роста p53 с эстрогеновыми рецепторами в опухолевой ткани молочной железы [15, 16]. Имеются работы, посвященные исследованию белка – контролера клеточного цикла p53 и использованию его в качестве маркера при лечении трижды негативного РМЖ [17]. Прогностическая ценность гиперэкспрессии циклин D1 в ядрах опухолевых клеток при РМЖ в настоящее время является спорной. По одним данным, гиперэкспрессия циклина D1 является прогностически благоприятным признаком при оценке общей и безрецидивной выживаемости пациенток с РМЖ, по другим – неблагоприятным фактором, ассоциированным с более ранним возрастом возникновения РМЖ [18, 19]. В то же время в литературе отсут-

стует описание связи между показателями местного иммунитета, клеточного цикла и рецепторного статуса при РМЖ.

Исходя из этого, комплексное исследование взаимосвязи показателей местного иммунитета, морфологических особенностей опухоли, экспрессии рецепторов клеточного цикла и сопоставление результатов с клиническими особенностями течения РМЖ является актуальным, так как оно может выявить прогностические критерии течения РМЖ.

Цель работы – изучение прогностической значимости показателей клеточного цикла и интрамурального иммунного ответа при раке молочной железы.

**Материалы и методы исследования.** Всего было обследована 41 женщина, взятая на учет в онкологическом диспансере Учреждения здравоохранения «Гродненская областная клиническая больница» в период с 1987 по 2013 г. Критерием включения в эту группу являлось наличие подтвержденного диагноза РМЖ и информированное согласие на обследование. Данные среднего возраста обследуемых, длительности болезни приведены в виде медианы (нижняя квартиль; верхняя квартиль).

Возраст пациенток на момент постановки диагноза РМЖ составил от 31,6 до 73,3 года; медиана (Me) – 55,2 года (нижняя квартиль ( $Q_{25}$ ) – 45,1 года, верхняя квартиль ( $Q_{75}$ ) – 62,9 года). Распределение пациенток по возрасту представлено в табл. 1.

Т а б л и ц а 1. Распределение пациенток ( $n = 41$ ) по возрасту на момент постановки диагноза РМЖ

| Возраст, лет | Число пациенток |      |
|--------------|-----------------|------|
|              | абс.            | отн. |
| 30–40        | 7               | 17,1 |
| 41–50        | 9               | 22,0 |
| 51–60        | 11              | 26,8 |
| 61–70        | 11              | 26,8 |
| Старше 71    | 3               | 7,3  |

Диагноз онкологического заболевания у каждой пациентки был подтвержден гистологически. По международной классификации TNM стадия T1 опухоли была обнаружена у 63,4 % пациенток, T2 – у 34,2 %, T3 – у 2,4 %. У 53,7 % пациенток лимфатические узлы не были поражены опухолью (N0), у 46,3 % в лимфатических узлах были обнаружены клетки рака. Не имели отдаленных метастазов (M0) 40 обследуемых, у одной пациентки при постановке диагноза были обнаружены метастазы в других органах.

Первично-множественные неоплазии наблюдались у 24 (58,5 %) из 41 обследованной. Чаще всего вторую опухоль обнаруживали в другой молочной железе (29,3 % случаев) и в матке (20,9 %), реже – в яичнике (8,3 %), почке (8,3 %), щитовидной железе (8,3 %), мочевом пузыре (8,3 %), коже (8,3 %) и желудочно-кишечном тракте (8,3 %).

В послеоперационном периоде рецидивы заболевания отмечались у 24,4 % пациенток: в печени (30,0 %), легких, лимфатических узлах и костях (по 20 % случаев), другой молочной железе (10 %).

По результатам анкетирования пациенток с РМЖ количество случаев любой онкопатологии в их семьях (включая рак молочной железы у самой пациентки) среди родственников I–II степени родства на протяжении четырех поколений, колебалось от 1 до 6. Один случай онкопатологии в семье (только у самой пациентки) встречался в 30,6 % наблюдений, два – в 27,7 %, три – в 22,2 %, четыре – в 8,3 %, пять – в 5,6 % и в двух семьях (5,6 %) онкологические заболевания были диагностированы у 6 человек.

По частоте встречаемости РМЖ в семьях пациенток из данной группы распределились следующим образом: только у самой пациентки – в 73,0 % случаев, у двух женщин – в 21,6 %, у трех и четырех женщин в роду – по 2,7 %.

Частота встречаемости мутаций в генах *BRCA* у пациенток с РМЖ составила 17,1 %, при этом преобладала мутация 5382insC в 20-м экзоне гена *BRCA1* (85,7 % случаев), на мутацию 4153delA в 11-м экзоне гена *BRCA1* пришлось 14,3 % случаев. Для гистологического исследования срезы с парафиновых блоков толщиной 3 мкм окрашивали гематоксилином и эозином по традиционной методике.

Определение экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ), прогестерона (РП) и HER-2 в опухолевой ткани при РМЖ проводилось иммуногистохимическим способом одним патогистологом по стандартной методике с применением антител фирмы DAKO (Дания) [20]. К рецепторам эстрогенов применяли Monoclonal Mouse Clon 1D5, к рецепторам прогестерона – Monoclonal Mouse Clon PgR 636, к рецепторам HER-2 – Polyclonal Rabbit Clon A0485 (рабочее разведение 1:300). Результат иммуногистохимического определения РП и РЭ оценивали по балльной системе. Анализ экспрессии РП и РЭ проводили с помощью модифицированного метода, предложенного W. Remelle с соавт. [21]. Процентное содержание положительно окрашенных клеток отражало степень экспрессии маркера, выраженную в баллах (отсутствие экспрессии – 0 баллов, от 0 до 1 % клеток – 1 балл, от 1 до 10 % – 2 балла, от 10 до 33 % – 3 балла, от 33 до 67 % – 4 балла, более 67 % – 5 баллов) [22].

Подсчет мембранной экспрессии HER-2 проводили согласно балльной системе Herceptest™ [23]. При оценке результата иммуногистохимического определения HER-2 придерживались следующих критериев: экспрессию HER-2 считали отрицательной при окрашивании от 0 до 10 % клеток.

Для оценки выраженности экспрессии и интенсивности окраски в опухолевой ткани молочной железы показателей местного иммунитета (CD3, CD8, HLA-DR) и клеточного цикла (p53, циклин D1) срезы с парафиновых блоков толщиной 3 мкм окрашивали гематоксилином и эозином по традиционной методике [24]. Иммуногистохимическое исследование срезов тканей опухоли проводили с использованием моноклональных и поликлональных антител компании DAKO: CD3-лимфоцитов – Polyclonal Rabbit Clon AO452, CD8 – Monoclonal Mouse Clon DO-7, HLA-DR – Monoclonal Mouse Clon TAL.1B5, p53 – Monoclonal Mouse Clon C8/144B, cyclin D1 – Monoclonal Rabbit Clon EP12. Использовали систему визуализации DAB + chromogen и DAB + substrate buffer с HRP-полимер ферментом, на автостейнере LAB Vision фирмы Thermo scientific. Препараты просматривали на микроскопе ZEISS (AXIO). Уровни экспрессии CD3, CD8, HLA-DR, p53, циклин D1 в опухолевой ткани молочной железы оценивали с учетом интенсивности окрашивания и распределения моноклональных (или поликлональных) антител в процентном эквиваленте при подсчете на 100 клеток. Критерии балльной оценки степени интенсивности окрашивания всех рецепторов: отсутствие реакции – 0 баллов, слабое окрашивание – 1 балл, умеренная и выраженная реакция – 2 и 3 балла соответственно [25].

При анализе полученных данных использовали метод сравнения выборок (*U*-тест Манна-Уитни, тест Крускала-Уоллеса) и корреляционный анализ (*R*) по Спирмену. За уровень статистической значимости принимали  $p < 0,05$ . Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistica 8.0.

**Результаты и их обсуждение.** Гистологически инфильтрирующий протоковый РМЖ был диагностирован в 67,6 % случаев, инфильтрирующий дольковый рак – в 6,5 % случаев, у остальных пациенток был верифицирован инфильтрирующий протоковый и дольковый рак, в единичных случаях встречались медуллярная, плоскоклеточная, слизистая и низкодифференцированная карцинома и болезнь Педжета.

У 41,1 % пациенток опухолевые клетки не экспрессировали рецепторы эстрогенов, в 4,3 % случаев РЭ определялись менее чем у 1,0 % клеток, в 7,3 % – у 1,0–10,0 %, в 8,6 % – у 11,0–33,0 %, в 13,8 % – у 34,0–66,0 %, в 24,9 % – у 67,0–100,0 %. В большинстве (43,8 %) наблюдений доминировала выраженная интенсивность экспрессии (окрашивания) РЭ, в 34,1 % – умеренная, в 22,1 % – слабая.

Экспрессия рецепторов прогестерона в клетках 42,9 % исследованных опухолей не обнаруживалась, в 2,4 % случаев РП экспрессировало менее 1,0 % клеток, в 7,6 % – 1,0–10,0 %, в 10,0 % – 11,0–33,0 %, в 10,3 % – 34,0–66,0 %, в 26,8 % – 67,0–100,0 %. Выраженная интенсивность окраски РП наблюдалась в 64,8% случаев, умеренная – в 27,6 %, слабая – в 7,6 % случаев.

В 12,4 % случаев на мембране опухолевых клеток отсутствовал рецептор HER-2, у 55,6 % пациентов этот рецептор определялся менее чем на 10 % опухолевых клеток. Выраженная экспрессия HER-2 отмечалась в 45,8 % случаев, умеренная – в 12,5 %, слабая – в 41,7 %. Общая характеристика рецепторного статуса опухолевых клеток представлена в табл. 2.

Т а б л и ц а 2. Статистическая характеристика рецепторного статуса опухолевых клеток

| Показатель                       | N   | Median | Min | Max   | Q <sub>25</sub> | Q <sub>75</sub> |
|----------------------------------|-----|--------|-----|-------|-----------------|-----------------|
| Клетки, экспрессирующие РЭ, %    | 370 | 7,5    | 0,0 | 100,0 | 0,0             | 65,0            |
| Интенсивность экспрессии РЭ      | 369 | 1,0    | 0,0 | 3,0   | 0,0             | 3,0             |
| Клетки, экспрессирующие РП, %    | 369 | 10,0   | 0,0 | 100,0 | 0,0             | 70,0            |
| Интенсивность экспрессии РП      | 368 | 2,0    | 0,0 | 3,0   | 0,0             | 3,0             |
| Клетки, экспрессирующие HER-2, % | 358 | 10,0   | 0,0 | 100,0 | 2,0             | 50,0            |
| Интенсивность экспрессии HER-2   | 356 | 2,0    | 0,0 | 3,0   | 1,0             | 3,0             |

Экспрессия p53 не обнаруживалась в клетках 54,5 % исследованных опухолей, в 18,2 % случаев p53 экспрессировало менее 10,0 % клеток, в 18,3 % – 10,0–50,0 %, в 9,1 % – 50,0–80,0 %. Выраженная интенсивность экспрессии p53 наблюдалась в 20,0 % случаев, умеренная – в 66,7 %, слабая – в 13,3 %. Статистическая характеристика экспрессии p53 представлена в табл. 3.

Т а б л и ц а 3. Статистическая характеристика исследованных показателей клеточного цикла

| Показатель                           | N  | Median | Min | Max  | Q <sub>25</sub> | Q <sub>75</sub> |
|--------------------------------------|----|--------|-----|------|-----------------|-----------------|
| Клетки, экспрессирующие p53, %       | 33 | 0,0    | 0,0 | 80,0 | 0,0             | 35,0            |
| Интенсивность экспрессии p53         | 32 | 0,0    | 0,0 | 3,0  | 0,0             | 2,0             |
| Клетки, экспрессирующие циклин D1, % | 38 | 8,0    | 0,0 | 80,0 | 0,0             | 35,0            |
| Интенсивность экспрессии циклин D1   | 38 | 2,0    | 0,0 | 3,0  | 0,0             | 2,0             |

В 42,1 % случаев в ядрах опухолевых клеток отсутствовала экспрессия циклин D1, у 31,6 % пациентов этот белок определялся менее чем в 25 % опухолевых клеток. Выраженная экспрессия циклин D1 отмечалась в 27,3 % случаев, умеренная – в 63,6 %, слабая – в 9,1 % (табл. 3).

Лимфоидная инфильтрация присутствовала во всех исследованных опухолях. В 30,8 % случаев она расценивалась как низкая, в 41,0 % – как умеренная, в 28,2 % – как выраженная. Статистическая характеристика исследованных факторов иммунного ответа приведена в табл. 4.

Лейкоциты, экспрессирующие общий Т-клеточный рецептор (молекулу CD3), определялись во всех исследованных опухолях. У трети пациентов доля таких клеток составляла менее 25,0 %, у 38,5 % – 25,0–50,0 %, а у 28,2 % обследованных – 50,0–80,0 % (табл. 4).

В 14,3 % изученных препаратов не обнаруживалось клеток с фенотипом CD8+, в 34,3 % случаев этот антиген экспрессировало менее 25,5 % клеток, в 43,1 % опухолей количество CD8+ клеток составляло от 25,0 до 50,0 % от общего числа лимфоцитов (табл. 4).

Выраженная экспрессия HLA-DR в строме определялась только в одном (2,5 %) из исследованных препаратов, умеренная – в 39,0 %, низкая – в 19,5 %. В 39,0 % случаев экспрессия HLA-DR не обнаруживалась (табл. 4).

Т а б л и ц а 4. Статистическая характеристика исследованных показателей местного иммунитета

| Показатель                           | N  | Median | Min | Max  | Q <sub>25</sub> | Q <sub>75</sub> |
|--------------------------------------|----|--------|-----|------|-----------------|-----------------|
| Выраженность лимфоидной инфильтрации | 39 | 2,0    | 1,0 | 3,0  | 1,0             | 3,0             |
| Клетки, экспрессирующие CD3, %       | 39 | 40,0   | 5,0 | 80,0 | 10,0            | 60,0            |
| Клетки, экспрессирующие CD8, %       | 35 | 30,0   | 0,0 | 70,0 | 10,0            | 40,0            |
| Интенсивность экспрессии HLA-DR      | 41 | 1,0    | 0,0 | 3,0  | 0,0             | 2,0             |

*Связь между клиническими показателями и результатами гистологического исследования опухолей.* При оценке связей между клиническими показателями и результатами гистологического исследования опухолей установлено, что возраст пациентов на момент постановки диагноза РМЖ достоверно положительно коррелировал с процентным содержанием клеток, экспрессирующих РЭ, а также с интенсивностью экспрессии РЭ и HLA-DR. Статистически значимая отрицательная связь определялась между возрастом начала заболевания и процентным содержанием клеток, экспрессирующих p53 (табл. 5). Тенденция к достоверности выявлена при анализе связи между возрастом на момент постановки диагноза и интенсивностью экспрессии p53.

Т а б л и ц а 5. Связь (R по Спирмену) некоторых клинических показателей с результатами гистологического исследования

| Пары коррелируемых показателей                               | N   | R     | p     |
|--|-----|-------|-------|
| Возраст на момент постановки диагноза & РЭ, %                | 370 | 0,14  | 0,006 |
| Возраст на момент постановки диагноза & ЭР интенсивность     | 370 | 0,16  | 0,002 |
| Возраст на момент постановки диагноза & p53, %               | 33  | -0,40 | 0,02  |
| Возраст на момент постановки диагноза & p53 интенсивность    | 32  | -0,32 | 0,07  |
| Возраст на момент постановки диагноза & HLA-DR интенсивность | 41  | 0,33  | 0,03  |
| Срок возникновения рецидива & HER-2 интенсивность            | 19  | 0,44  | 0,06  |
| Срок возникновения рецидива & лимфоидная инфильтрация        | 7   | -0,85 | 0,01  |
| Длительность болезни & HLA-DR интенсивность                  | 7   | -0,81 | 0,03  |

Сроки возникновения рецидивов, которые анализировали только в завершенных случаях (в случаях, когда пациенты умерли), положительно коррелировали с интенсивностью экспрессии HER-2 и отрицательно – с выраженностью лимфоидной инфильтрации.

Длительность заболевания (в завершенных случаях) была достоверно отрицательно связана с интенсивностью экспрессии HLA-DR.

При анализе связей между опухолевой характеристикой TNM и изученными морфологическими показателями было установлено, что наибольшее процентное содержание опухолевых клеток, экспрессирующих p53, определяется в случаях РМЖ без регионарных метастазов (N0) (тест Крускала–Уоллеса,  $p = 0,07$ ) (рис. 1).

Наибольшее процентное содержание клеток, экспрессирующих циклин D1, определяется в ядрах опухолевых клеток у пациентов с множественными метастазами в ближайших регионарных лимфатических узлах, смещаемых по отношению к окружающим тканям (N2) (тест Крускала–Уоллеса,  $p = 0,03$ ) (рис. 2).

В случаях первично-множественного РМЖ определялась тенденция к достоверному повышению интенсивности экспрессии циклин D1 ( $U$ -тест Манна–Уитни,  $p = 0,1$ ) (рис. 3).

Связь между морфологическими характеристиками РМЖ у обследованных. С помощью корреляционного анализа установлено наличие достоверных отрицательных связей между выраженностью экспрессии регулятора клеточного цикла – белка p53, интенсивностью окраски на РП и HER-2, а также с процентным содержанием клеток, экспрессирующих РП (табл. 6). Статистически значимая обратная связь выявлена между долей клеток, окрашенных на p53, и выраженностью экспрессии РП.

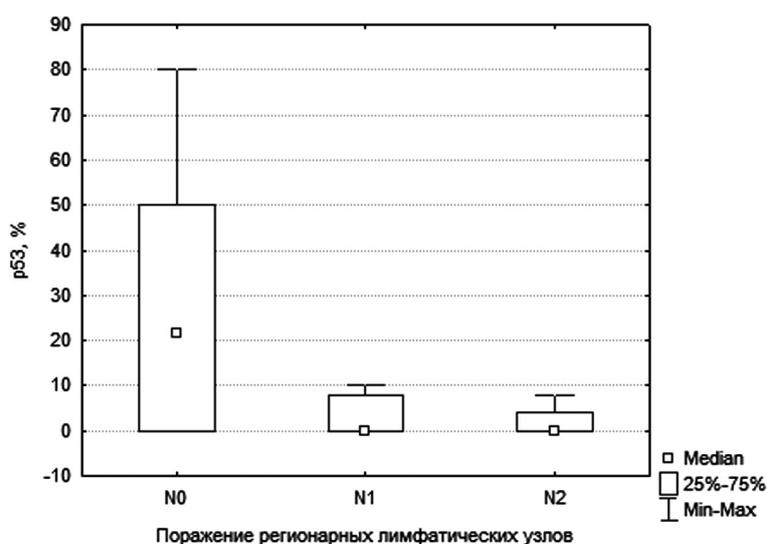


Рис. 1. Связь между экспрессией p53 и наличием регионарных метастазов

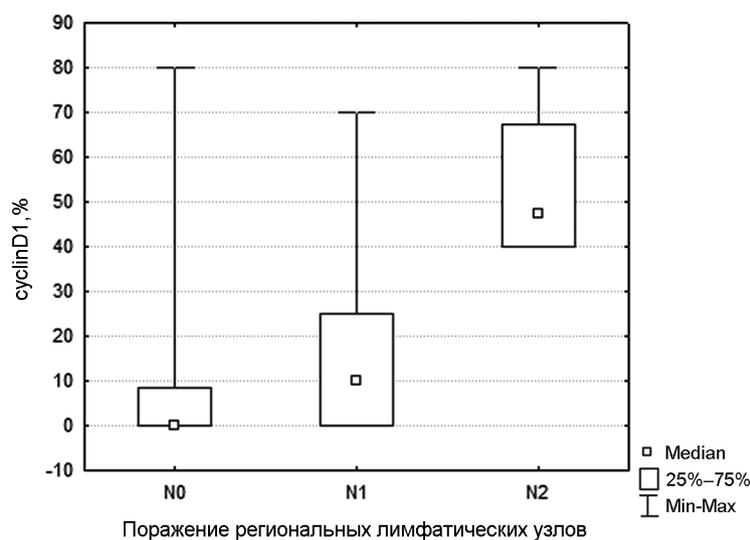


Рис. 2. Связь между экспрессией циклин D1 и наличием региональных метастазов

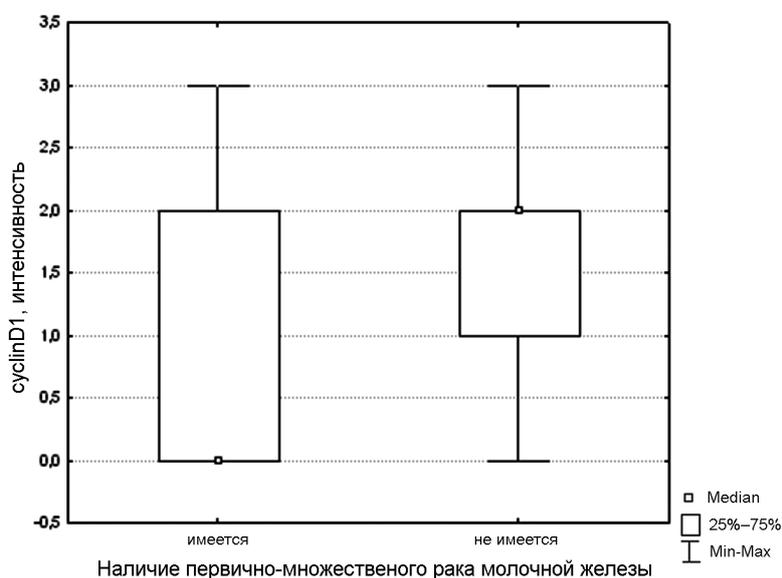


Рис. 3. Интенсивность экспрессии циклин D1 при первично-множественном раке молочной железы (ПМРМЖ)

Т а б л и ц а 6. Связь (R по Спирмену) p53 с показателями рецепторного статуса РМЖ

| Пары коррелируемых показателей          | N  | R     | p    |
|---|----|-------|------|
| p53 интенсивность & HER-2 интенсивность | 30 | -0,36 | 0,05 |
| p53 интенсивность & РП, %               | 31 | -0,36 | 0,05 |
| p53 интенсивность & РП интенсивность    | 31 | -0,42 | 0,02 |
| p53, % & РП интенсивность               | 32 | -0,35 | 0,05 |

Интенсивность экспрессии p53 и процентное содержание клеток, окрашенных на этот белок, высокодостоверно отрицательно коррелировали с аналогичными характеристиками экспрессии циклин D1 (табл. 7).

Содержание интратуморальных клеток с фенотипом CD3+ статистически значимо отрицательно коррелировало с распространенностью и выраженностью экспрессии РЭ и положительно – с процентом клеток, окрашенных на p53 и интенсивностью этой окраски (табл. 8). Процент CD8+ клеток был достоверно отрицательно связан с выраженностью окраски рецепторов HER-2 и поло-

жительно – с характеристиками экспрессии p53. Интенсивность стромальной экспрессии молекулы МНС класса II (HLA-DR) достоверно положительно коррелировала с выраженностью окраски на РП. Степень инфильтрации опухоли лимфоцитами отрицательно коррелировала с долей ядер опухолевых клеток, окрашенных на циклин D1 и интенсивностью этой окраски и положительно – с аналогичными характеристиками экспрессии белка p53.

Т а б л и ц а 7. Взаимосвязь (R по Спирмену) между изученными показателями клеточного цикла

| Пары коррелируемых показателей              | N  | R     | p     |
|---|----|-------|-------|
| Циклин D1 интенсивность & p53 интенсивность | 30 | -0,48 | 0,008 |
| Циклин D1 интенсивность & p53, %            | 31 | -0,47 | 0,007 |
| Циклин D1, % & p53 интенсивность            | 30 | -0,47 | 0,01  |
| Циклин D1, % & p53, %                       | 31 | -0,47 | 0,007 |

Т а б л и ц а 8. Взаимосвязь (R Spearman) между изученными показателями местного иммунитета, клеточного цикла и рецепторного статуса РМЖ

| Пары коррелируемых показателей                    | N  | R     | p     |
|---|----|-------|-------|
| CD3, % & РЭ, %                                    | 38 | -0,33 | 0,04  |
| CD3, % & РЭ интенсивность                         | 38 | -0,33 | 0,04  |
| CD3, % & p53 интенсивность                        | 31 | 0,49  | 0,005 |
| CD3, % & p53, %                                   | 32 | 0,45  | 0,01  |
| CD8, % & HER-2 интенсивность                      | 33 | -0,35 | 0,04  |
| CD8, % & p53 интенсивность                        | 27 | 0,53  | 0,004 |
| CD8, % & p53, %                                   | 28 | 0,38  | 0,05  |
| HLA-DR & РП интенсивность                         | 40 | 0,35  | 0,02  |
| Лимфоидная инфильтрация & p53 интенсивность       | 31 | 0,55  | 0,001 |
| Лимфоидная инфильтрация & p53, %                  | 32 | 0,47  | 0,007 |
| Лимфоидная инфильтрация & циклин D1 интенсивность | 37 | -0,32 | 0,06  |
| Лимфоидная инфильтрация & циклин D1, %            | 37 | -0,40 | 0,01  |

**Заключение.** Сниженная распространенность и выраженность экспрессии эстрогеновых рецепторов наряду с повышенной экспрессией p53 опухолевыми клетками и низкой интенсивностью стромальной экспрессии HLA-DR ассоциированы с более ранним возрастом возникновения рака молочной железы.

Продолжительность безрецидивного периода у пациентов с РМЖ находится в прямой зависимости от интенсивности экспрессии HER-2 и в обратной – от степени интратуморальной лимфоидной инфильтрации.

Высокая стромальная экспрессия HLA-DR коррелирует с большей продолжительностью жизни пациентов с РМЖ.

Отсутствие метастазов в регионарные лимфатические узлы ассоциировано с низкой ядерной экспрессией циклин D1 и большим процентом опухолевых клеток, окрашенных на p53.

При первично множественном раке молочной железы имеется тенденция к снижению экспрессии циклин D1.

Распространенность и интенсивность экспрессии белка – регулятора клеточного цикла p53 и показатели состояния интратуморального иммунитета тесно связаны между собой, рецепторным статусом опухолевых клеток и характеристиками экспрессии циклин D1.

Таким образом, прогностическая значимость изученных показателей клеточного цикла и факторов интратуморального иммунного ответа делает целесообразным включение их в протокол обследования пациентов с раком молочной железы.

## Литература

1. Давыдов М. И. // Вести РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2010.
2. Суконко О. Г. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2002–2011). Минск, 2012.
3. Акуленко Л. В. // Онкогинекология. 2012. № 1. С. 24–31.
4. Кулигина Е. Ш. // Практ. онкология. 2010. № 4. С. 213–216.

5. Хайленко В. А. Диагностика рака молочной железы. М., 2005.
6. Sheth G. R. // *Oncologist*. 2012. Vol. 17, N 3. P. 405–418.
7. Easton D. // *Clin. Gen.* 2009. P. 426–429.
8. Артамонова Е. В. // *Иммун. гемопоэза*. 2009. № 1. С. 3–51.
9. Шамилов Ф. А. // *Онкогинекология*. 2012. № 4. С. 53–57.
10. Давыдова М. И. // *Семинар по клин. маммологии*. М., 2006.
11. Tahir S. M. // *J. Immunol.* 2001. Vol. 167. P. 4046–4050.
12. Seino K. // *Cancer Sci.* 2006. Vol. 97. P. 807–812.
13. Кушлинский Н. Е. Рак молочной железы. М., 2005.
14. Субботина А. А. // *Опух. жен. репрод. системы*. 2008. № 4. С. 31–34.
15. Berger C. // *Curr. Mol. Med.* 2013. Vol. 13, N 8. P. 1229–1240.
16. Wickramasekera N. T. // *Mitochondrion*. 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24177747>.
17. Mahamodhossen Y. A. // *Med. Oncol.* 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23824643>.
18. Mylona E. // *Histopathology*. 2013. Vol. 62, N 3. P. 472–480.
19. Wang X. // *Hum. Mol. Genet.* 2010. Vol. 19, N 14. P. 2886–2897.
20. Смолякова Р. М. Иммуногистохимические методы определения прогностических факторов при раке молочной железы: инструкция по применению. Минск, 2009.
21. Remmele W. // *Pathologe*. 1987. Vol. 8, N 3. P. 138–140.
22. Петров С. В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Казань, 2004.
23. Завалишина Л. Э. // *Архив патологии*. 2008. № 2. С. 25–27.
24. Коржевский Д. Э. // *Морфология*. 2007. № 6. С. 77–82.
25. Завалишина Л. Э. // *Архив патологии*. 2011. Т. 73, № 1. С. 51–54.

*S. A. LYALIKOV, I. A. KURSTAK, O. E. KUZNETSOV, V. V. TSITKO, A. V. SHULGA*

#### **PROGNOSTIC IMPORTANCE OF THE INDICATORS OF THE CELL CYCLE AND THE FACTORS OF THE INTRATUMORAL RESPONSE AT BREAST CANCER**

##### **Summary**

The receptor status of a tumor (estrogen receptor, progesterone receptor and HER-2), indicators of intratumoral immunity (CD3, CD8, HLA-DR) and indicators of cell cycle (p53, Cyclin D1) was estimated by immunohistochemistry for 41 patients with breast cancer. The reliable positive correlation was found between the expression of estrogen receptors, the stromal expression of HLA-DR, the negative relationship with the expression of p53 tumor cells, and the age of breast cancer. A direct statistically significant correlation was established between the length of the period without recurrence in patients with the intensity of the HER-2 expression and an indirect correlation – with the degree of the intratumoral lymphoid infiltration. A negative correlation was revealed between the expression of HLA-DR and the life span of patients with breast cancer. In patients with metastasis at the regional lymph nodes, a low nuclear expression of Cyclin D1 and a large percentage of tumor cells stained for p53 are detected.